

 Regione Emilia-Romagna



 CITTÀ
METROPOLITANA
DI BOLOGNA



ORDINE PROVINCIALE
DEI MEDICI CHIRURGI
E DEGLI ODONTOIATRI DI
BOLOGNA

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE POLITICHE E SOCIALI



**Eguaglianza ed equità di cura.
La risposta della Sex and Gender Medicine.**

24 novembre 2022

L'attuazione della medicina di genere: luci e ombre

Alessandra Carè

**Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS
Società Internazionale per la Medicina di Genere**

L'ISS e la medicina di genere

Già dal 2008 l'ISS aveva cominciato a interessarsi di Medicina di Genere attivando nel 2011 all'interno del Dipartimento del Farmaco, il Reparto "Malattie degenerative, Invecchiamento e Medicina di genere" diretto da Walter Malorni, e sviluppando, insieme al Centro Studi Nazionale su Salute e Genere e al Gruppo Italiano Salute e Genere, una rete di collaborazione alla quale si sono successivamente uniti molti altri gruppi di ricerca, società scientifiche, università.

Il 1° gennaio 2017 è stato istituito il Centro di riferimento per la Medicina di genere organizzato in 2 reparti: Prevenzione e salute di genere e Fisiopatologia genere-specifica



Obiettivo del Centro è promuovere, condurre e coordinare attività nell'ambito sanitario che tengano conto dei differenti bisogni di salute della popolazione dovuti a differenze di sesso e di genere

Legge 3/2018 (G.U. n. 25 del 31 gennaio 2018)

La **legge 3/2018** “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute, **per la prima volta in Europa garantisce l’inserimento del parametro “genere”** nella sperimentazione clinica dei farmaci (Art.1), nella definizione di percorsi diagnostico-terapeutici e formativi per studenti e professionisti della salute nonché di disseminazione alla popolazione (Art.3).

Per l’attuazione della legge è stato redatto un **Piano** (approvato a maggio 2019) per **l’“Applicazione e diffusione della Medicina di Genere nel Servizio Sanitario Nazionale”** dal Centro MEGE dell’ISS e dal Ministero della Salute con la collaborazione di esperti, rappresentanti di alcune Regioni e degli IRCCS.

Il Piano garantisce che a lungo termine tutte le Regioni avviino programmi di diffusione della Medicina di Genere e istituisce un **Osservatorio** presso l’ISS per assicurare l’avvio, il mantenimento nel tempo e il monitoraggio delle azioni previste dal Piano e fornire al Ministro della Salute gli elementi per riferire annualmente alle Camere.

<https://www.iss.it/osmg-l-osservatorio>



Il Piano individua le azioni principali da realizzare a livello nazionale e regionale in 4 macroaree di intervento

Area A: Percorsi clinici (prevenzione, diagnosi e cura)

- Promuovere percorsi di presa in carico della persona che tengano conto delle differenze di genere, al fine di favorire una maggiore appropriatezza e personalizzazione dei processi di prevenzione, diagnosi, cura e assistenza;
- Promuovere la prevenzione e la diagnosi precoce delle patologie attraverso la diffusione dei programmi di screening;
- Sviluppare soluzioni innovative di accesso ai servizi, sistematizzando e diffondendo le esperienze già intraprese sul territorio;
- Proporre alle Istituzioni raccomandazioni e documenti prodotti dall'Osservatorio da utilizzare nella definizione di PDTA e piani sanitari e di razionalizzazione dei costi di gestione del paziente.



Area B: Ricerca

- Sviluppare la ricerca sui fattori di rischio e sulla prevenzione, differenziati in base al genere;
- Sviluppare la ricerca sull'identificazione di marcatori diagnostici, prognostici e predittivi di risposta alla terapia e di bersagli terapeutici genere specifici
- Promuovere attività degli **Osservatori Epidemiologici Regionali** al fine di ottenere dati sull'epidemiologia e sul consumo dei farmaci secondo specifici indicatori

Area C: Formazione e informazione

- Definire percorsi di sensibilizzazione, formazione e aggiornamento degli operatori sanitari verso il determinante genere (anche mediante corsi, seminari, dispense)

Area D: Divulgazione e comunicazione

- Promuovere campagne di comunicazione e informazione rivolte al cittadino anche mediante l'utilizzo di questionari, video, opuscoli e social.
- Diffondere politiche sulla salute di genere al fine di ridurre le disuguaglianze e garantire il rispetto dei diritti umani.

Primi dati di monitoraggio

- È stata predisposta una Scheda di monitoraggio per la rilevazione strutturata delle informazioni sulle attività svolte dalle Regioni in attuazione del Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere.
- La Scheda prevede una sezione iniziale finalizzata a conoscere quali azioni, tra quelle raccomandate, sono state avviate dalle Regioni per il recepimento del Piano.



Azioni orientate al genere nelle Regioni Italiane

- Includere la medicina di genere nei Piani Socio-sanitari regionali
- Inserire l'applicazione della medicina di genere tra gli obiettivi dei Direttori Generali delle Aziende sanitarie
- Istituire un tavolo o una commissione regionale
- Promuovere e favorire la ricerca orientata al genere
- Formare gli operatori sanitari
- Pubblicare report regionali
- Istituire un Centro regionale
- Attuare convenzioni per azioni informative diffuse

MA COSA E' e COME SI APPLICA LA MEDICINA DI GENERE

Medicina di Genere è lo studio dell'influenza delle differenze biologiche, definite dal sex, e socio-culturali ed economiche, definite dal gender, sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Molte malattie comuni a uomini e donne presentano differente incidenza, sintomatologia e gravità, una diversa risposta alle terapie e reazioni avverse ai farmaci e, non ultima, la sopravvivenza

La Medicina di Genere non è una nuova specialità medica, ma una dimensione interdisciplinare da considerare in tutte le specialità che già conosciamo.

NON è solo la salute della donna ma vuole garantire a ogni persona la migliore cura, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie" nel rispetto delle differenze.

Le possibili specificità maschili e femminili vanno prese in considerazione in tutte le tappe necessarie per andare dagli studi sperimentali di laboratorio al letto del paziente.

- **Medicina sperimentale, studi di base o traslazionali**

- *in vitro*

- *ex vivo*

- **Studi pre-clinici**

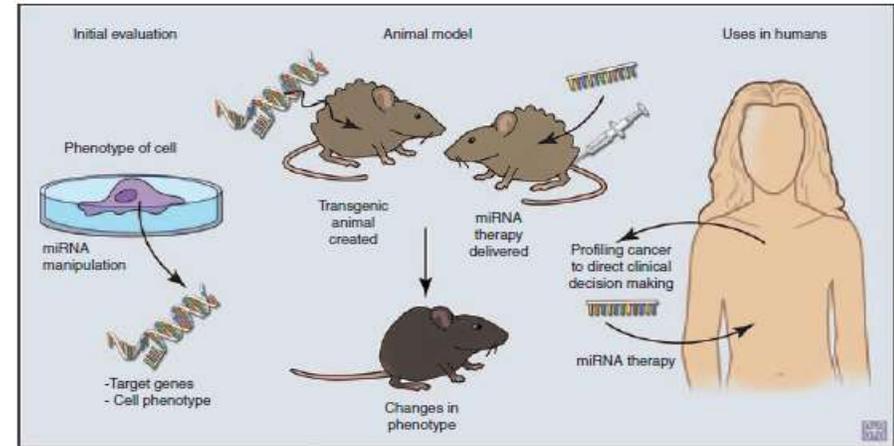
- *su modelli animali*

- **Studi clinici**

- *trials Fase I*

- *trials Fase II*

- *trials Fase III*



SP Nana-Sinkam^{1,2,3} and CM Croce^{2,3,4}

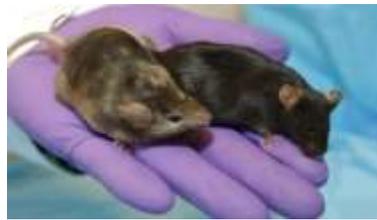
CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 93 NUMBER 1 | JANUARY 2013

Illustrated by Zina Deretsky

Cell-Based



Animal-Based



Human Trials



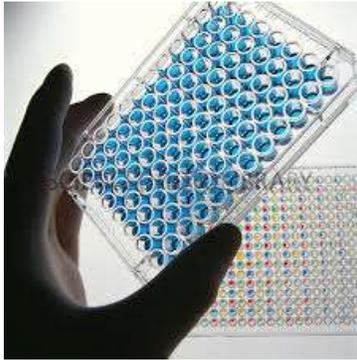
Population Health



Clinical Care



La memoria delle cellule: anche le cellule hanno un «sesso»



Cell "name"	Cell type	Sex	Isolation date
<i>Jurkat</i>	Lymphoid cells	male	1970
CEM	Lymphoid cells	female	1964
Hep-2	epidermoid carcinoma	male	1952
Hela	epidermoid carcinoma	female	1951
U937	Lymphoid cells	male	1974
NCI-H292	mucoepidermoid carcinoma	female	1985
Vero	Kidney (monkey)	unknown	1962
SH-SY5Y	neuroblastoma	female	1970
PC12	pheochromocytoma (rat)	male	1976



Cell type	Species	N. of passages (with "memory" of their sex)	Investigation tools mainly in:
Fibroblasts	Human, rat, mouse	About 10	Cardiovascular, autoimmune
Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC)	Human, rat, mouse	About 10	Cardiovascular, Gastroenterology
Resting Lymphocytes	human	-	Immune system and inflammatory diseases
Platelets	human	-	Hematological, Neurodegenerative diseases
Red Blood cells	human	-	Hematological
Freshly isolated cancer cells	human, mouse	10-15	Experimental chemotherapy
Mouse Embrio Fibroblasts (MEFs)	mouse	10-20	Mechanisms of drug toxicity
Keratinocytes	human	10-12	Dermatology
Neuronal cells	mouse, rat	-	Neurodegenerative
HUVEC	human	About 10	vascular

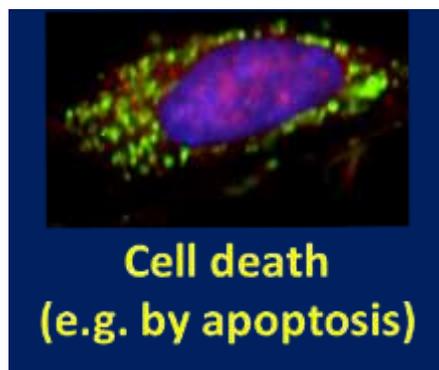
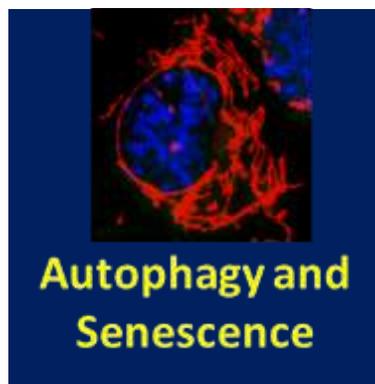
Molti terreni contengono componenti che esercitano azioni simili agli estrogeni e possono legarsi ai recettori degli estrogeni (ER). Anche il siero contiene ormoni (inclusi gli steroidi sessuali) le cui concentrazioni vengono ridotte al minimo mediante filtraggio a carbone. Il rosso fenolo, un comune indicatore di pH presente nella maggior parte dei terreni disponibili in commercio, ha una struttura simile ad alcuni estrogeni non steroidei ed è in grado di legare e attivare gli ER. Anche la plastica utilizzata per la maggior parte delle colture cellulari contiene polistirene, che rilascia composti fenolici nel mezzo, che agiscono come deboli estrogeni.

RICERCA SPERIMENTALE

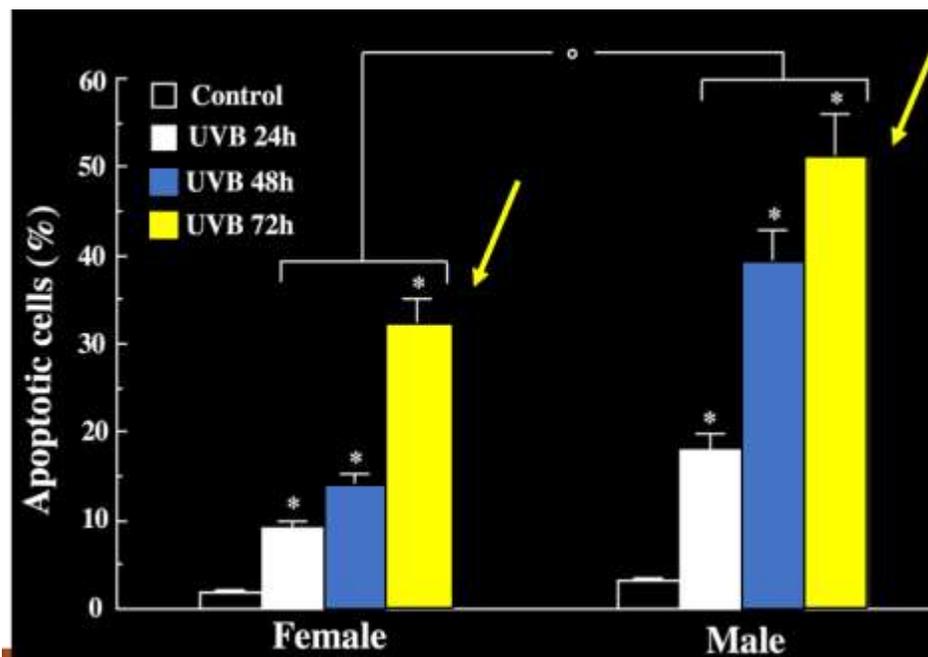
Le possibili specificità maschili e femminili vanno prese in considerazione in tutte le tappe necessarie per andare dagli studi sperimentali di laboratorio al letto del paziente.



Le cellule tenute in coltura in laboratorio per un breve periodo di tempo ricordano il loro sesso di origine e mostrano comportamenti diversi. Infatti quando sottoposte a stress, le cellule femminili sono in grado di mettere in atto dei meccanismi protettivi, mentre le cellule maschili più facilmente muoiono.



Malorni W et al.
FEBS Letters 582 (2008)



STUDI PRECLINICI

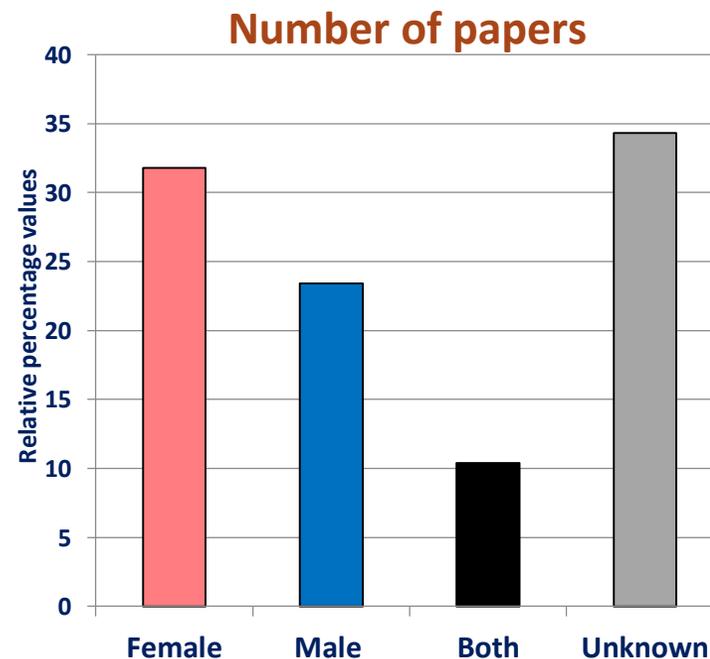
Naturalmente è fondamentale includere numeri bilanciati di animali dei due sessi negli studi preclinici. Per essere davvero comparabili è importante che gli animali studiati, maschi e femmine, siano compagni di cucciolata. Attenzione va prestata a possibili fonti esogene di estrogeni quali il cibo per roditori (fitoestrogeni di soia), le lettiere (pannocchia) e le gabbie e bottiglie d'acqua (bisfenolo-A della plastica).

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration e i National Institutes of Health da tempo hanno dato indicazioni per una corretta pianificazione degli studi preclinici, strumento al momento indispensabile per lo studio dell'efficacia degli interventi terapeutici.



NIH to balance sex in cell and animal studies

Janine A. Clayton and Francis S. Collins unveil policies to ensure that preclinical research funded by the US National Institutes of Health considers females and males.



STUDI CLINICI

Ancora oggi siamo lontani da un arruolamento bilanciato

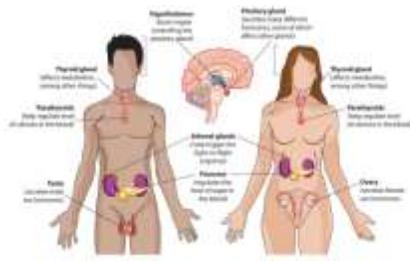
1977 Linee guida FDA riportavano l'esclusione delle donne in età fertile dalle fasi iniziali degli studi clinici. Sebbene venisse specificata la possibilità di arruolare le donne una volta valutati i rischi su un numero adeguato di soggetti, il documento fu interpretato in maniera restrittiva.

1993 L'NIH propose una revisione del documento pubblicando nuove linee guida *For the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs* che suggerivano l'inclusione delle donne negli studi clinici.

2018 Dei circa 5000 pazienti arruolati nei trial oncologici che hanno portato alla approvazione di 17 nuovi farmaci, il 38% erano donne.

I dati clinici ottenuti su un campione costituito in maggioranza da uomini non possono essere considerati validi per le donne. Le donne hanno un rischio di sviluppare reazioni avverse superiore di 1.5-1.7 volte.

Inoltre sono sottorappresentate anche altre minoranze, quali etnie afro-americane, persone transgender.



STUDI CLINICI

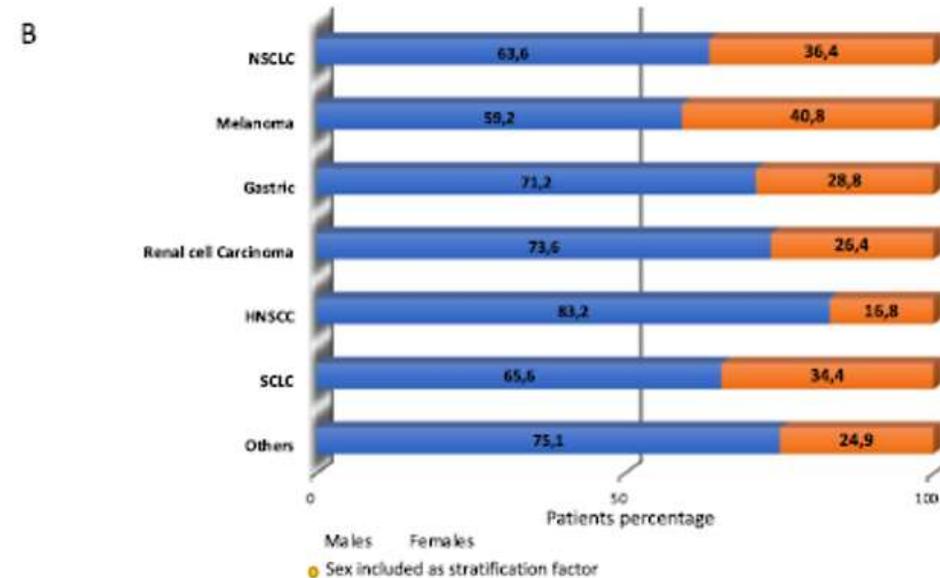
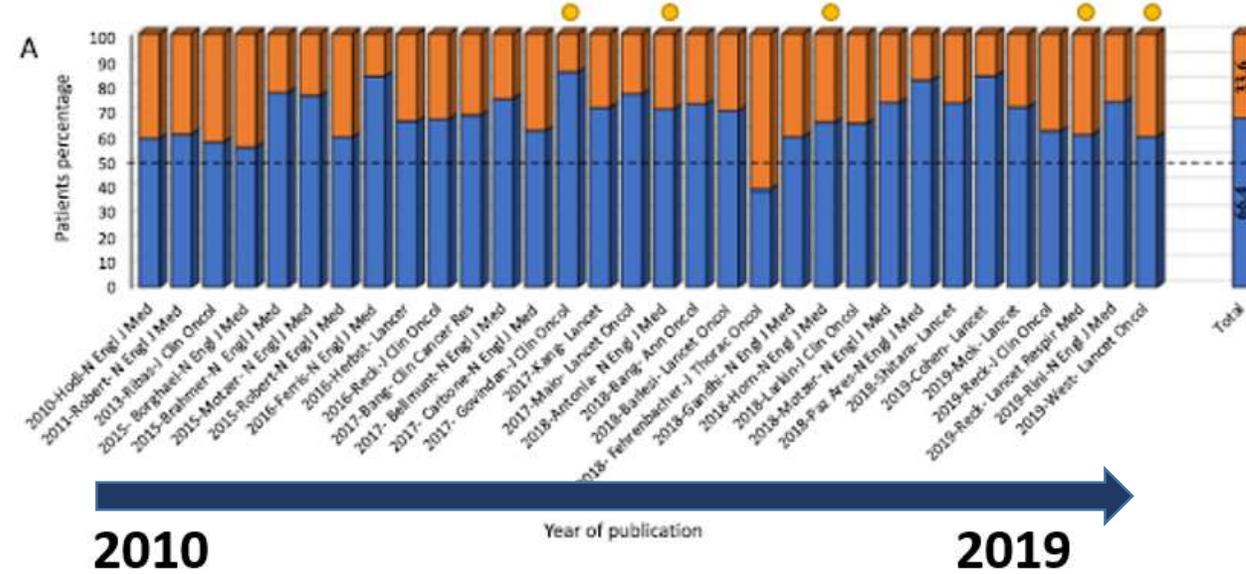


Le donne sono ancora sottorappresentate nelle diverse fasi degli studi clinici, in particolare quelle iniziali (20-25%). L'arruolamento delle donne pone la necessità di analizzare i dati stratificando per sesso, ma anche di implementare l'analisi dei dati in maniera genere-mirata, ad esempio includendo le fasi mestruali, l'uso di contraccettivi, la menopausa ecc.

Questo almeno in una prima fase rappresenta un aumento dei costi, ma dobbiamo tenere conto dei costi economici e sociali causati dagli effetti avversi e dai conseguenti ricoveri, nonché dal ritiro dal commercio di farmaci che, valutati sugli uomini, possono dare effetti collaterali gravi nelle donne.

Va garantito arruolamento bilanciato di uomini e donne e analisi stratificata per sesso/genere.

Aggiornamento linee guida in ottica di sesso/genere



Percentage of women and men enrolled in randomized clinical trials testing Immune Checkpoint Inhibitors.

E' importante evidenziare che già nel 2001, negli Stati Uniti l'Ufficio Governativo aveva riportato che 8 dei 10 farmaci ritirati dal commercio avevano mostrato effetti collaterali più gravi nelle donne.

Jenkins MR et al. 2021 Jul;30(7):927-934

Drug	Type of drug	Greater health risks in women
Pondimin (fenfluramine hydrochloride)	Appetite suppressant	Yes
Redux (dexfenfluramine hydrochloride)	Appetite suppressant	Yes
Rezulin (troglitazone)	Anti-diabetic	Yes
Lotronex (alosetron hydrochloride)	Gastrointestinal	Yes
Seldane (terfenadine)	Antihistamine	Yes
Posicor (mibefradil dihydrochloride)	Cardiovascular	Yes
Hismanal (astemizole)	Antihistamine	Yes
Propulsid (cisapride monohydrate)	Gastrointestinal	Yes
Raxar (grepafloxacin hydrochloride)	Antibiotic	No
Duract (bromfenac sodium)	Analgesic	No

Drugs withdrawn or restricted 1997-2000 (adapted from GAO report).

Uno studio del 2020 ha confermato il ruolo del metabolismo nella correlazione tra sesso e eventi avversi: infatti, a conferma dei diversi profili di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci, nella maggior parte dei casi, nel sesso femminile questi farmaci venivano eliminati più lentamente dalla circolazione mantenendo quindi più a lungo i loro effetti e aumentando la probabilità di effetti collaterali.

2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023

Terapie differenziate per sesso!!!!

I dati epidemiologici ci dicono piuttosto chiaramente che essere uomo o donna ha di per sé un effetto sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Le donne rispondono ai farmaci in maniera diversa dagli uomini: oltre ad avere un peso corporeo medio inferiore all'uomo, una percentuale di massa grassa più alta, un minore volume plasmatico, hanno diversi profili di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci

La sottorappresentazione delle donne nella sperimentazione clinica e la carenza di analisi fatte separando i dati relativi a uomini e donne ha fatto sì che spesso i profili di sicurezza nella donna siano stati evidenziati solo dopo la commercializzazione del farmaco.

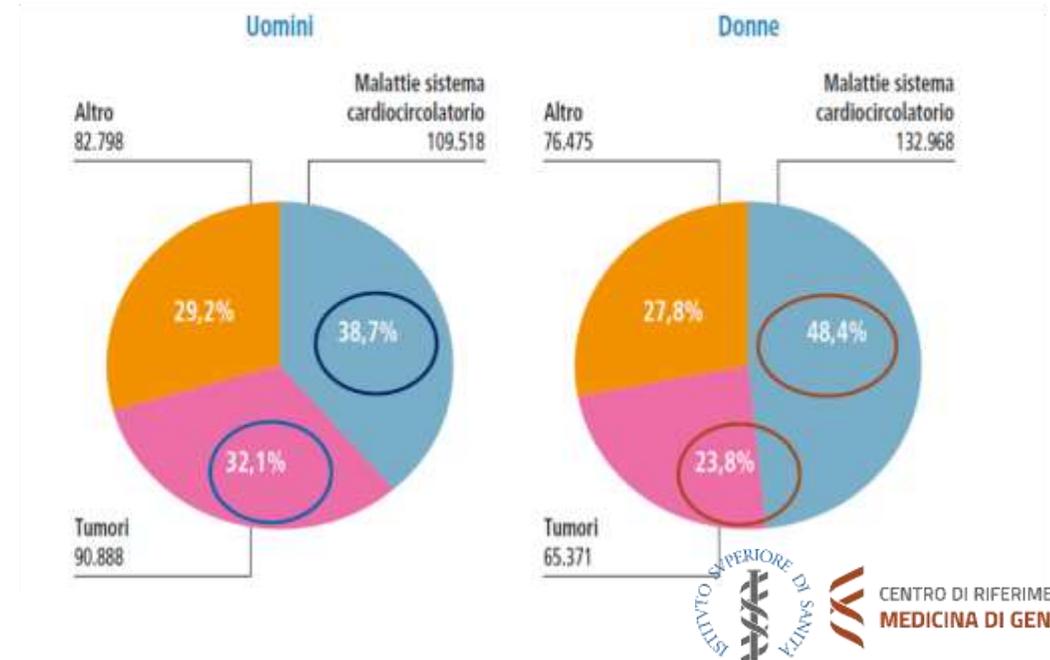
Inoltre alla base della maggior frequenza di insorgenza di reazioni avverse nelle donne rispetto agli uomini è rappresentata da un maggiore uso di farmaci nel genere femminile.

Differenze di genere sono presenti in tutti i principali gruppi di patologie, nell'incidenza, nel decorso e, in qualche caso, come nell'infarto, nei sintomi

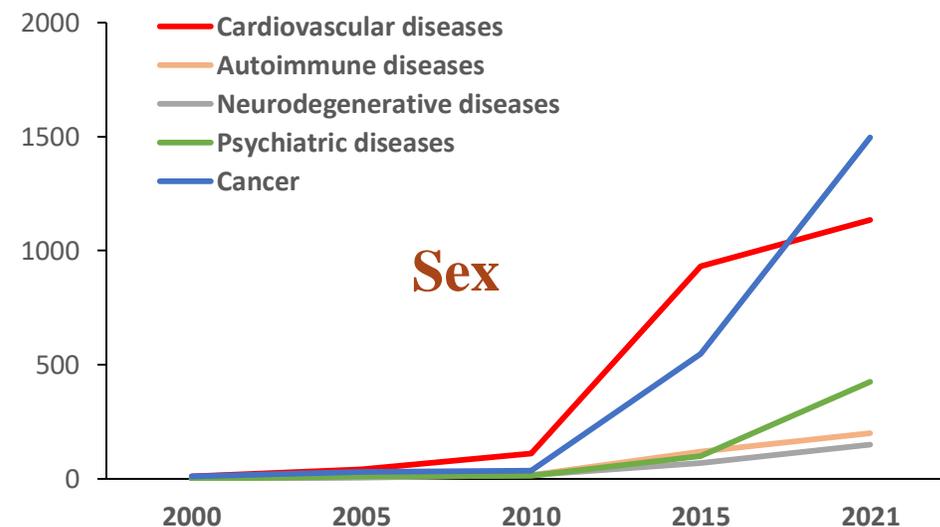
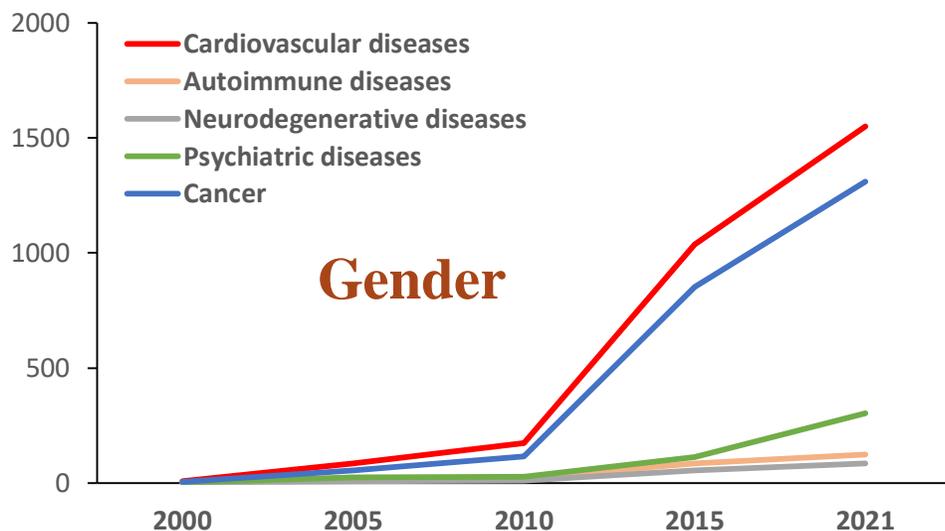
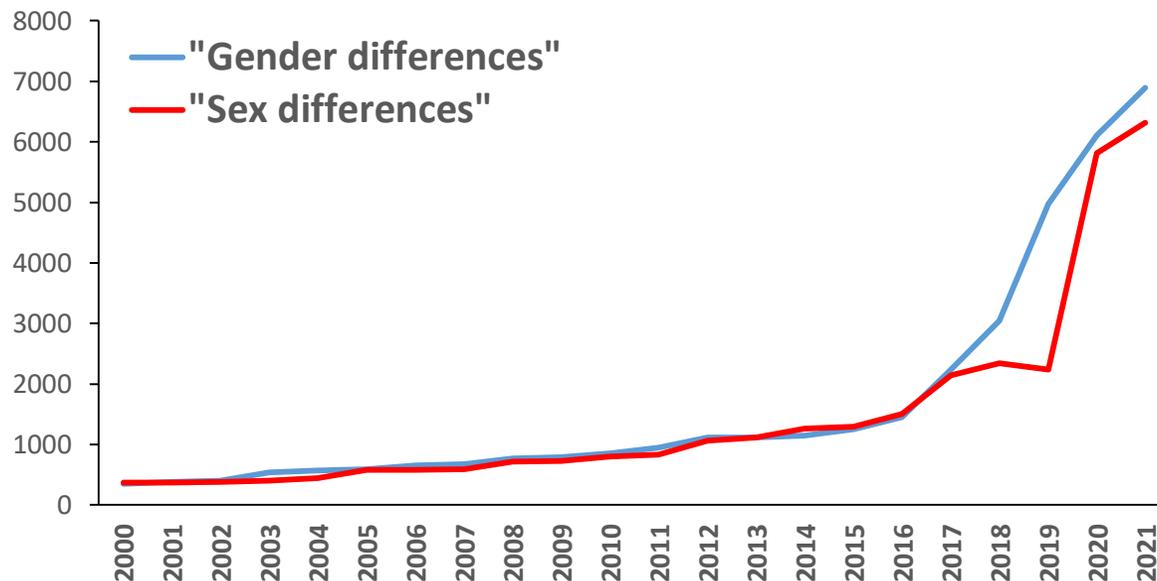
Esempi di disparità di genere sono stati riscontrati in tutti i principali gruppi di patologie, nelle malattie non trasmissibili, quali cancro, malattie del sistema cardiovascolare, malattie reumatiche ed autoimmuni in particolare, e nelle malattie infettive, sia virali che batteriche.

Condizioni di salute	Differenze di genere			
	incidenza	decorso	sintomi	esempio
Malattie cardiovascolari	SI	SI	SI	INFARTO
Malattie neurodegenerative	SI	NO	NO	ALZHEIMER
Malattie autoimmuni	SI	SI	NO	LUPUS
Malattie infettive	SI	SI	NO	EPATITE B
Malattie oncologiche	SI	SI	NO	COLON Cancer
Malattie respiratorie	SI	NO	NO	BPCO, ASMA

Principali cause di morte in Italia



Differenze di sesso e genere : numero di pubblicazioni Web of Science 2000-2021





Esempio paradigmatico di “differenze di genere” sono le malattie cardiovascolari

Primo esempio riportato di “differenze di genere” sono le malattie cardiovascolari. Considerate un problema maschile, sono la principale causa di morte delle donne. Alla base ci possono essere diverse cause, e la prima è proprio una sottostima dei sintomi da parte delle donne stesse e dei medici, accompagnata quindi da ritardi nella diagnosi e nei trattamenti terapeutici.

CAUSA DI MORTE ~nel 48% delle donne e nel 38% degli uomini.

Un aspetto importante è la possibile differenza nei sintomi: nell’infarto spesso nelle donne manca il classico dolore al braccio sinistro, mentre vengono avvertite nausea e mancanza del respiro.

L’insorgenza di queste patologie nella donna aumenta con l’età, soprattutto con la menopausa, quando viene a mancare la protezione degli ormoni sessuali. La comparsa della malattia ha un ritardo di 10 anni rispetto all’uomo.

INFARTO ACUTO del MIOCARDIO

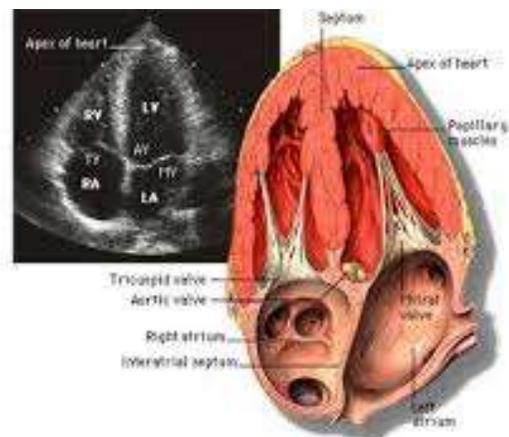
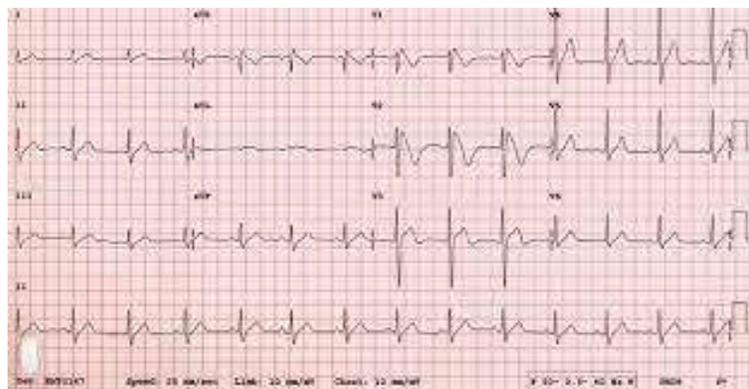
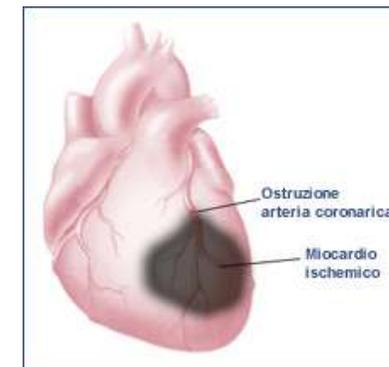


**SINTOMI ATIPICI
NELLA DONNA dell’IMA**

La donna è trattata meno con farmaci e sottoposta meno a esami strumentali

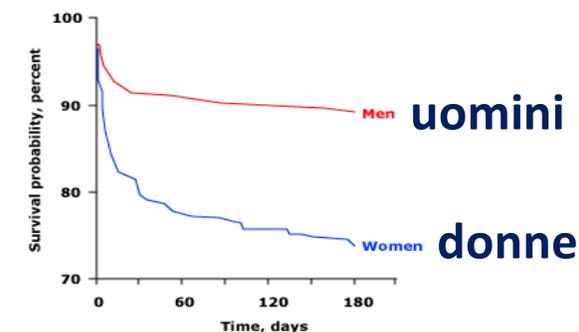
La donna muore di più:

- durante l'ospedalizzazione per infarto
- dopo 6 mesi dall'infarto
- dopo 5 anni dal bypass



SOPRAVVIVENZA DOPO 6 MESI DA INFARTO

Survival after MI is lower in women



In the RESCATE study of 331 women and 1129 men, the six-month survival after a first myocardial infarction (MI) was lower in women than men (74 versus 89 percent, $p < 0.001$).
Data from Marrugate, J, Sala, J, Massia, R, et al, for the RESCATE Investigators, JAMA 1998; 280:1405.

DIFFERENZE DI GENERE E CANCRO

Differenze importanti sono presenti nell'incidenza, nella prognosi, nella risposta alle terapie e nella sopravvivenza di alcuni tipi di tumore.

Nel corso della vita in media un uomo su 2 e una donna su 3 avranno la probabilità di ammalarsi di tumore.
In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 hanno la probabilità di morire a causa di un tumore.

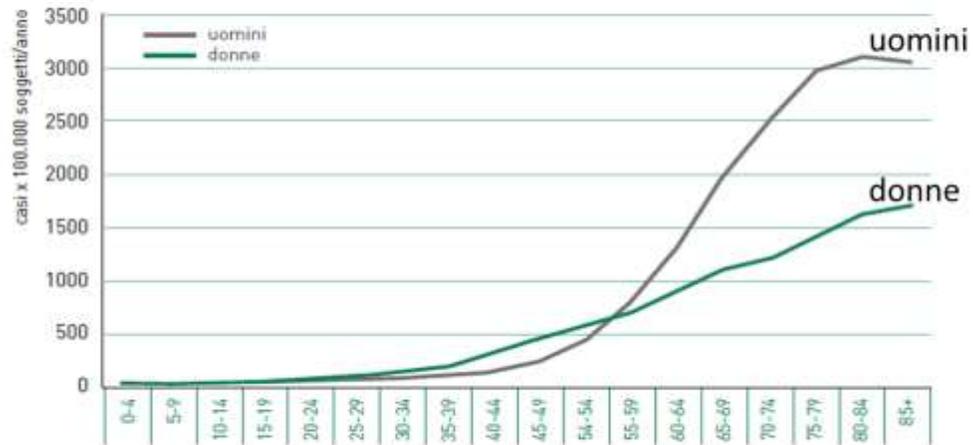
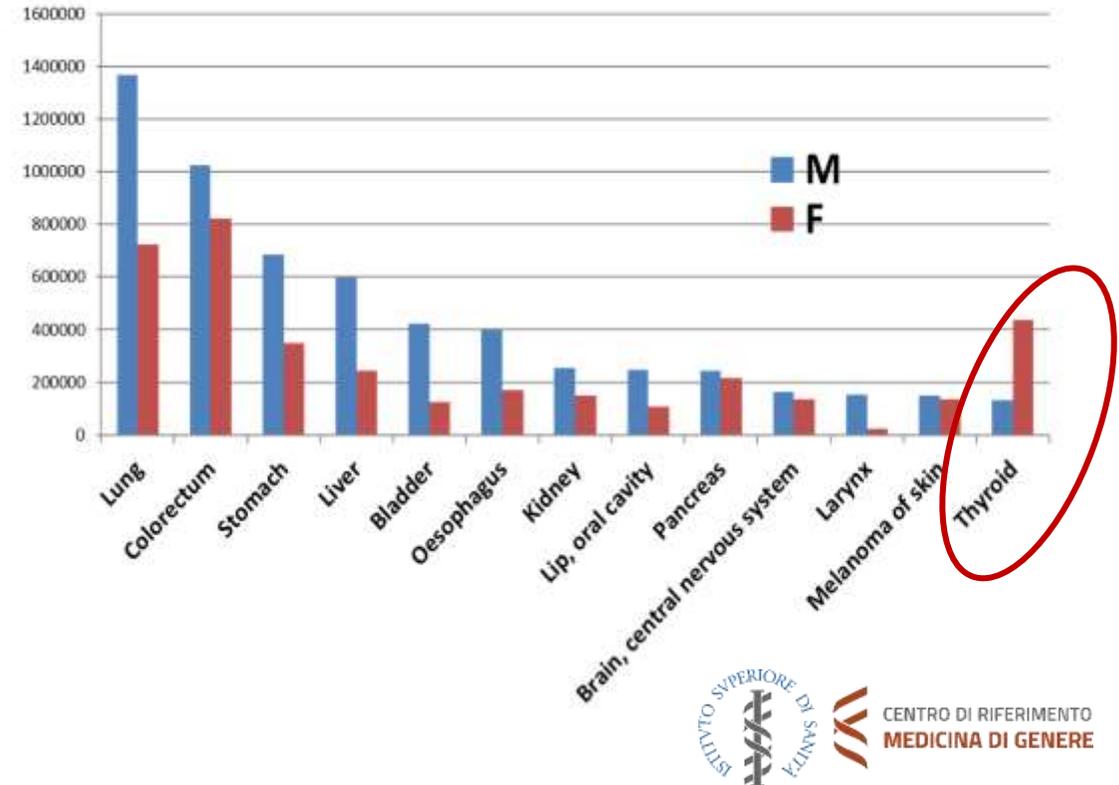


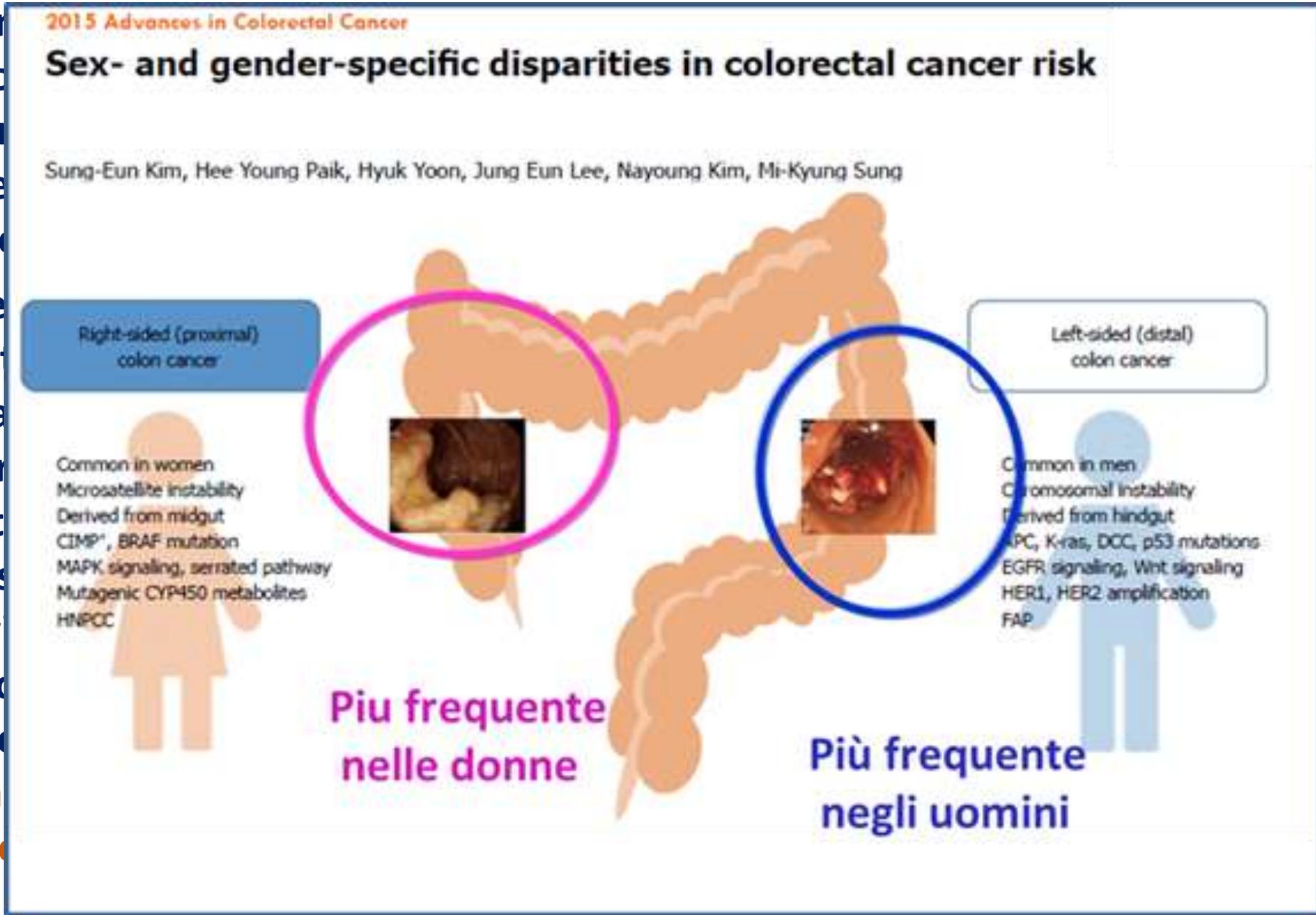
FIGURA 1. AIRTUM 2000-2014. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi i carcinomi della cute

Numero stimato di nuovi casi nel mondo nel 2020



CARCINOMA DEL COLON-RETTO

L'incidenza
gli ormoni
ruolo pro
post-me
terapia c
Un recente
diagnostica
localizza
più aggressiva
associata
l'aggressività
sopravviss
avessero
trattamen
termina
sangue c

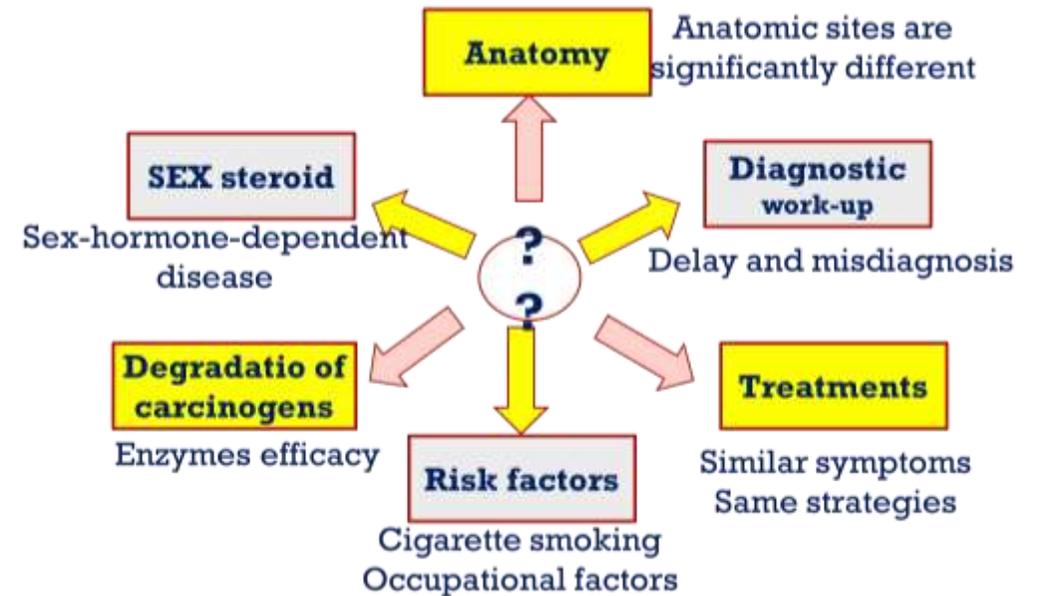


sponsabili
avere un
donne in
oposte a
6 uomini)
onne una
na forma
tumore è
terminano
migliore
gli uomini
to meno
la parte
cerca del

CARCINOMA DELLA VESCICA

Gli uomini hanno un rischio 3 volte superiore alle donne di sviluppare un tumore alla vescica: nel mondo questo tumore è il 4° più comune negli uomini e il 17° nelle donne.

Ogni anno in Italia si ammalano più di 20.000 uomini e circa 5.000 donne. Tuttavia oggi l'incidenza di questa malattia è in riduzione negli uomini, mentre nelle donne risulta in sensibile aumento. Tra le principali cause il fumo di sigaretta. I fumatori hanno un rischio di sviluppare la malattia che è quasi cinque volte superiore rispetto ai non fumatori. L'aumento di donne fumatrici può spiegare l'aumento dei casi.



Female with bladder cancer: what and why is there a difference?
Marks P. Transl Androl Urol 2016;5(5):668-682

CARCINOMA DELLA VESCICA

Gli uomini hanno un rischio 3 volte superiore alle donne di sviluppare un tumore alla vescica: nel mondo questo tumore è il 4° più comune negli uomini e il 17° nelle donne.

Primo segno di questo tumore può essere la comparsa di sangue nelle urine. Poiché le donne hanno con maggiore frequenza degli uomini infezioni delle vie urinarie, vengono in genere sottoposte a più cicli di antibiotici prima di una diagnosi.

RITARDO nella DIAGNOSI :

Uomo: 73,6 gg

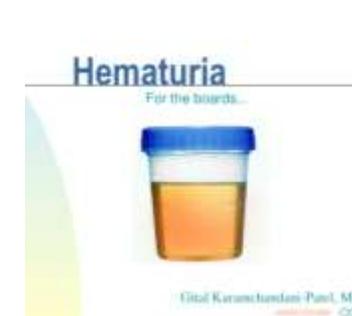
Donna: 85,4 gg $p < .001$

15% Donne ritardo > 6 mesi

25 % Donne ritardo > 9 mesi

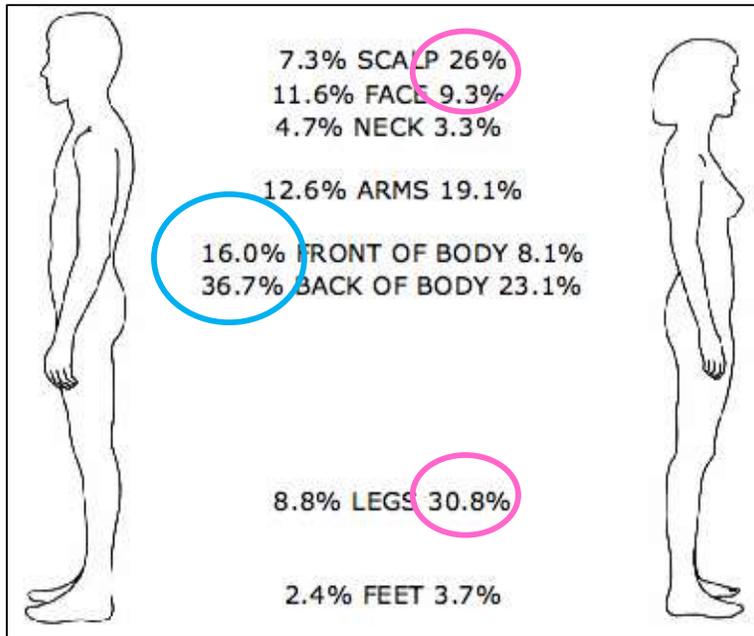
Prognosi e qualità della vita peggiore nella donna (Cancer 2014)

Tale ritardo può avere conseguenze sulla prognosi e sulla qualità di vita (Cancer 2014, 120:555).



MELANOMA

Gli uomini hanno minore probabilità di individuare una lesione sospetta (Liu et al., 2006) e sono in generale meno attenti alla prevenzione (Courtenay, 2000). Queste differenze possono essere in parte spiegate dalla diversa localizzazione: più di frequente sul tronco negli uomini e sulle gambe nelle donne.



Il genere rappresenta un valido indicatore prognostico. Tra i due sessi possono esistere anche differenze nell'interazione tumore-ospite.

Le donne hanno un minor rischio di progressione, sia come metastasi linfonodali che viscerali. In generale la sopravvivenza delle donne è superiore a quella degli uomini.

Sebbene i rapporti di incidenza del melanoma M/F siano diversi a livello mondiale, il vantaggio di sopravvivenza nelle donne rimane consistente ovunque.



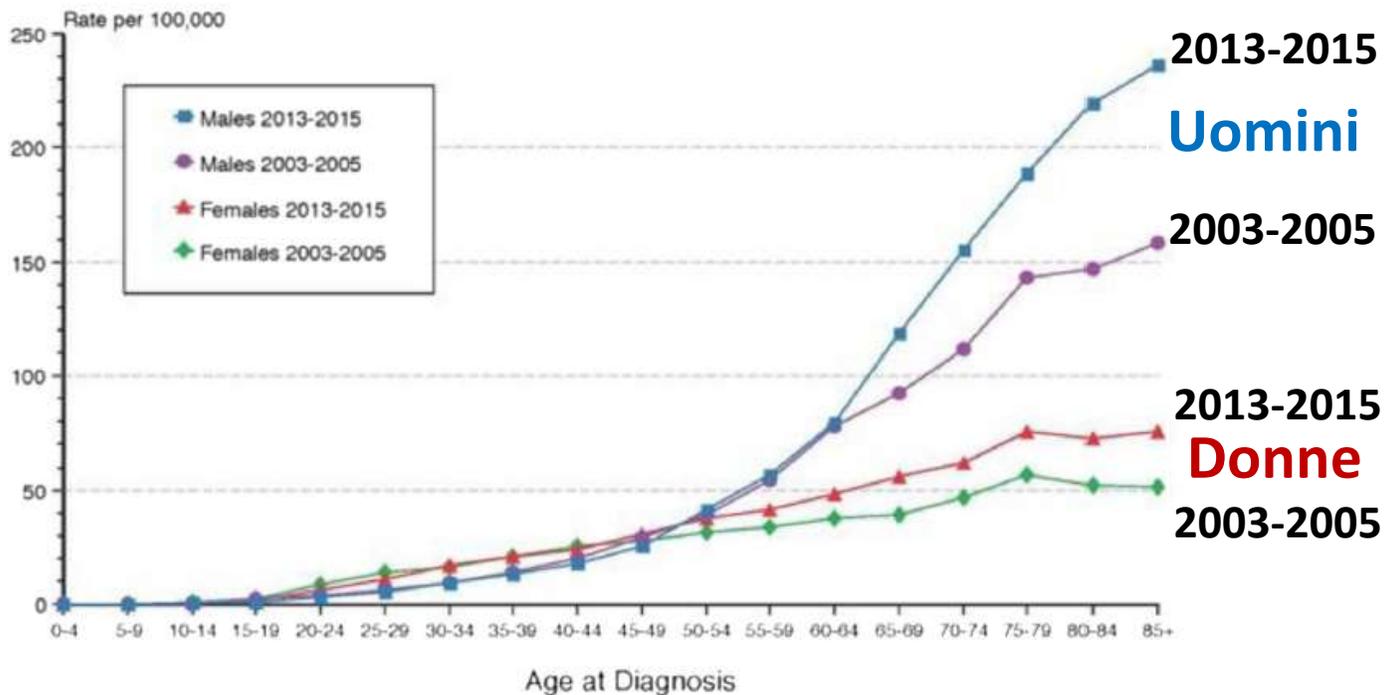
Review

Sex and Gender Disparities in Melanoma

Maria Bellenghi ^{1,†}, Rossella Puglisi ^{1,†}, Giada Pontecorvi ¹, Alessandra De Feo ²,
Alessandra Carè ^{1,*} and Gianfranco Mattia ¹



INCIDENZA IN UOMINI E DONNE RIVALUTATA A DISTANZA DI 10 ANNI



Sex Differences in Melanoma

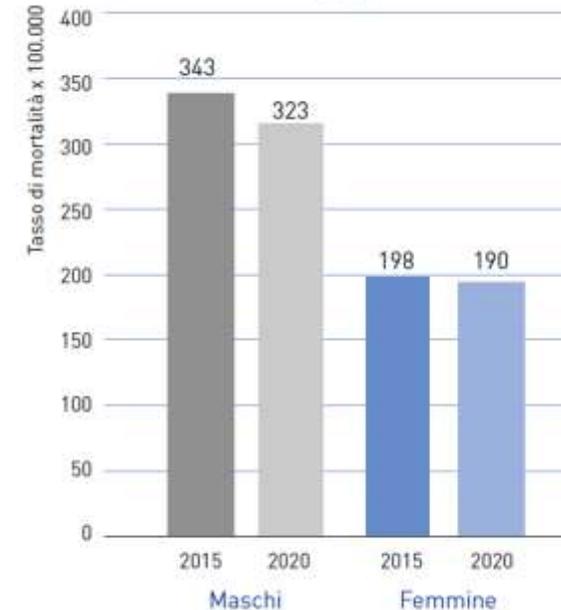
Matthew Robert Schwartz¹ · Li Luo² · Marianne Berwick³

Current Epidemiology Reports

<https://doi.org/10.1007/s40471-019-00192-7>

Tassi di mortalità

Italia



MELANOMI

Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 14.900 nuove diagnosi di melanoma della cute (maschi = 8.100; femmine = 6.700)
Mortalità	2.065 decessi, 1.193 negli uomini e 872 nelle donne (dati ISTAT per il 2017)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% nei maschi e 89% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	90% nei maschi e 91% nelle femmine
Prevalenza	Sono 169.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (maschi = 80.100; femmine = 89.800)

Dati AIOM 2020



<https://www.infotrans.it/>



Chi siamo

Infotrans.it è il primo portale istituzionale in Europa che mette a disposizione dei cittadini con un linguaggio semplice e facilmente comprensibile, informazioni sanitarie e giuridiche dedicate alle persone transgender.

Questo portale è nato dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni Razziali - Presidenza del Consiglio dei Ministri (UNAR). (PON inclusione -FSE 2014-2020).

L'ISS ha svolto il primo studio in Italia per **definire lo stato di salute della popolazione transgender adulta** (in termini di stili di vita, stato di salute percepito, accesso ai servizi sanitari e loro utilizzo, prevenzione, malattie, cure mediche e chirurgiche). **Le persone transgender che hanno partecipato allo studio sono state 961.** I dati raccolti sono in corso di analisi e a breve saranno oggetto di pubblicazione.

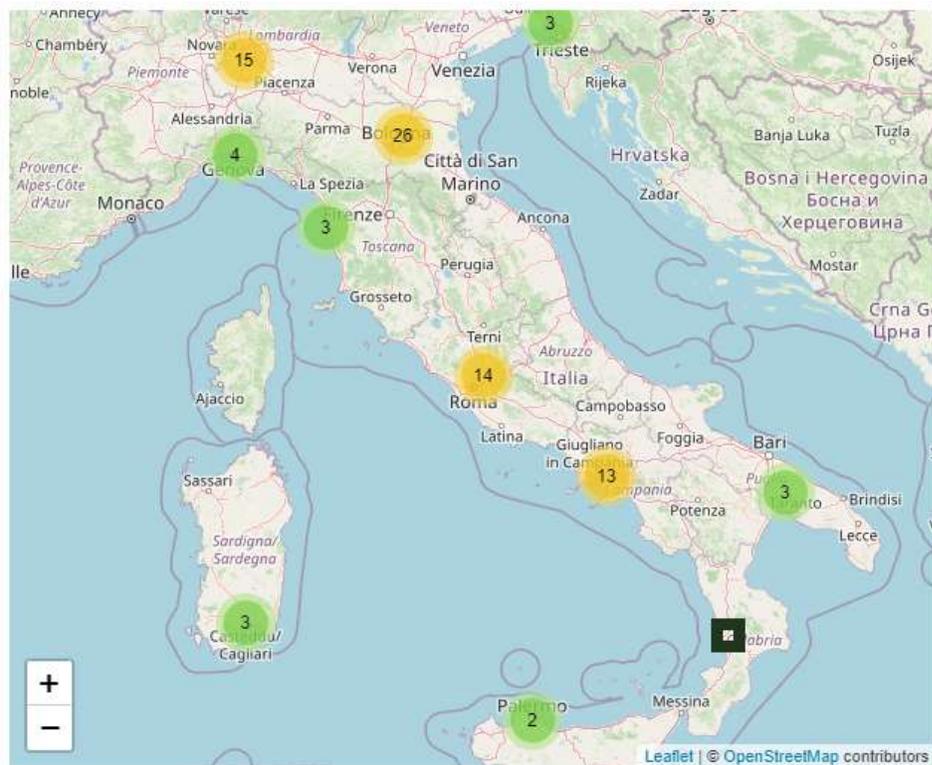


Esistono varie forme di discriminazione da parte del personale sanitario nei confronti delle persone transgender principalmente a causa della mancanza di esperienza nel trattamento dei problemi specifici di queste persone, la scarsa conoscenza delle loro esigenze cliniche, talvolta anche di paura o di pregiudizi.

Come riportato dai dati dell'ISS, “il 34% delle persone transgender AMAB e il 46 % delle persone transgender AFAB si è sentita discriminata in ragione della propria identità e/o espressione di genere nell'accesso o utilizzo dei servizi sanitari”.

Secondo gli oncologi, come conseguenze degli atteggiamenti discriminatori, le persone transgender non partecipano agli screening e ai programmi di prevenzione (73,1%), accedono ai centri per affrontare i problemi oncologici con sensibile ritardo (67,9%), non hanno fiducia nei professionisti della sanità (57%), non accedono del tutto ai centri di cura (44,6%) e non ricevono cure appropriate (22,6%).

Oggi la formazione dei professionisti che operano in ambito sanitario è, in questo ambito, lasciata per lo più all'iniziativa e alla sensibilità personale. Per il 2023 l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni Razziali, ha programmato corsi formativi sul tema di salute e identità di genere per il personale sanitario.

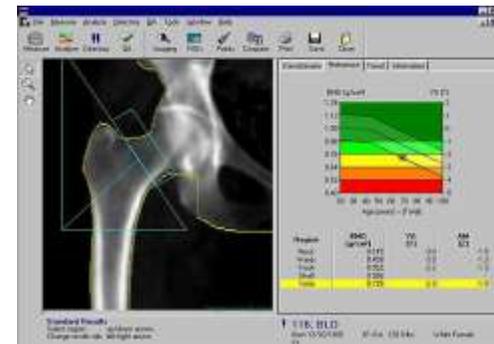


- **Basilicata:** non esistono strutture afferenti al SSN in grado di fornire supporto psicologico e/o endocrinologico alle persone transgender.
- **Calabria:** non esistono strutture afferenti al SSN in grado di fornire supporto psicologico e/o endocrinologico alle persone transgender.
- **Molise:** non esistono strutture afferenti al SSN in grado di fornire supporto psicologico e/o endocrinologico alle persone transgender.
- **Puglia:** una struttura afferente al SSN in grado di fornire supporto psicologico ed endocrinologico alle persone transgender a Bari.
- **Sardegna:** una struttura afferente al SSN in grado di fornire supporto psicologico ed endocrinologico alle persone transgender a Cagliari.
- **Sicilia:** due strutture afferenti al SSN in grado di fornire supporto psicologico ed endocrinologico alle persone transgender, una a Palermo e una a Catania.
- **Campania:** tre strutture afferenti al SSN in grado di fornire supporto psicologico e/o endocrinologico alle persone transgender nella provincia di Napoli. Una struttura afferente al SSN a Salerno, con approccio multidisciplinare.

OSTEOPOROSI

Ci sono numerosi altri esempi di patologie considerate specifiche per uno dei due sessi. Una è l'osteoporosi considerata un problema femminile, in realtà in Italia si stima che colpisca circa 4 milioni di donne, ma che anche 1 milione di uomini ne soffrano e siano pertanto esposti al rischio di fratture. Per gli uomini non è prevista una prevenzione, ma i dati ci dicono che negli anziani la mortalità conseguente alla frattura del femore è maggiore negli uomini.

Dopo i 65 anni l'incidenza è di 1 donna su 4 e di 1 uomo su 10



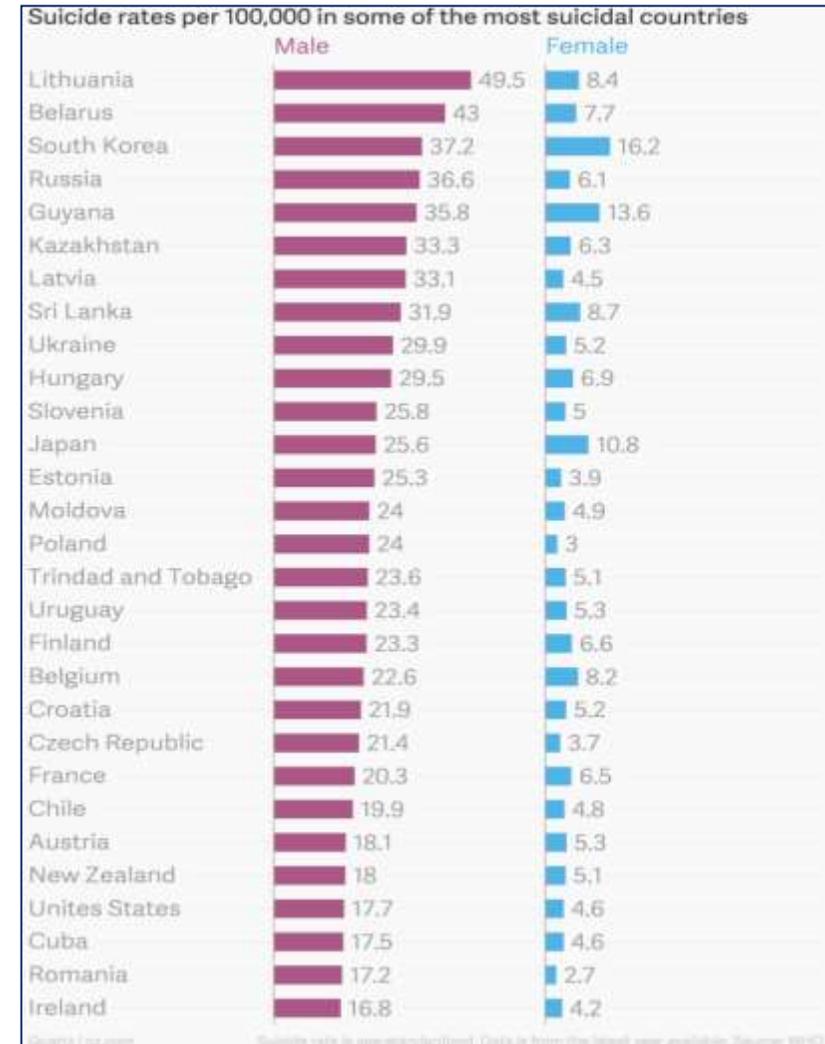
LA DEPRESSIONE NELL'UOMO



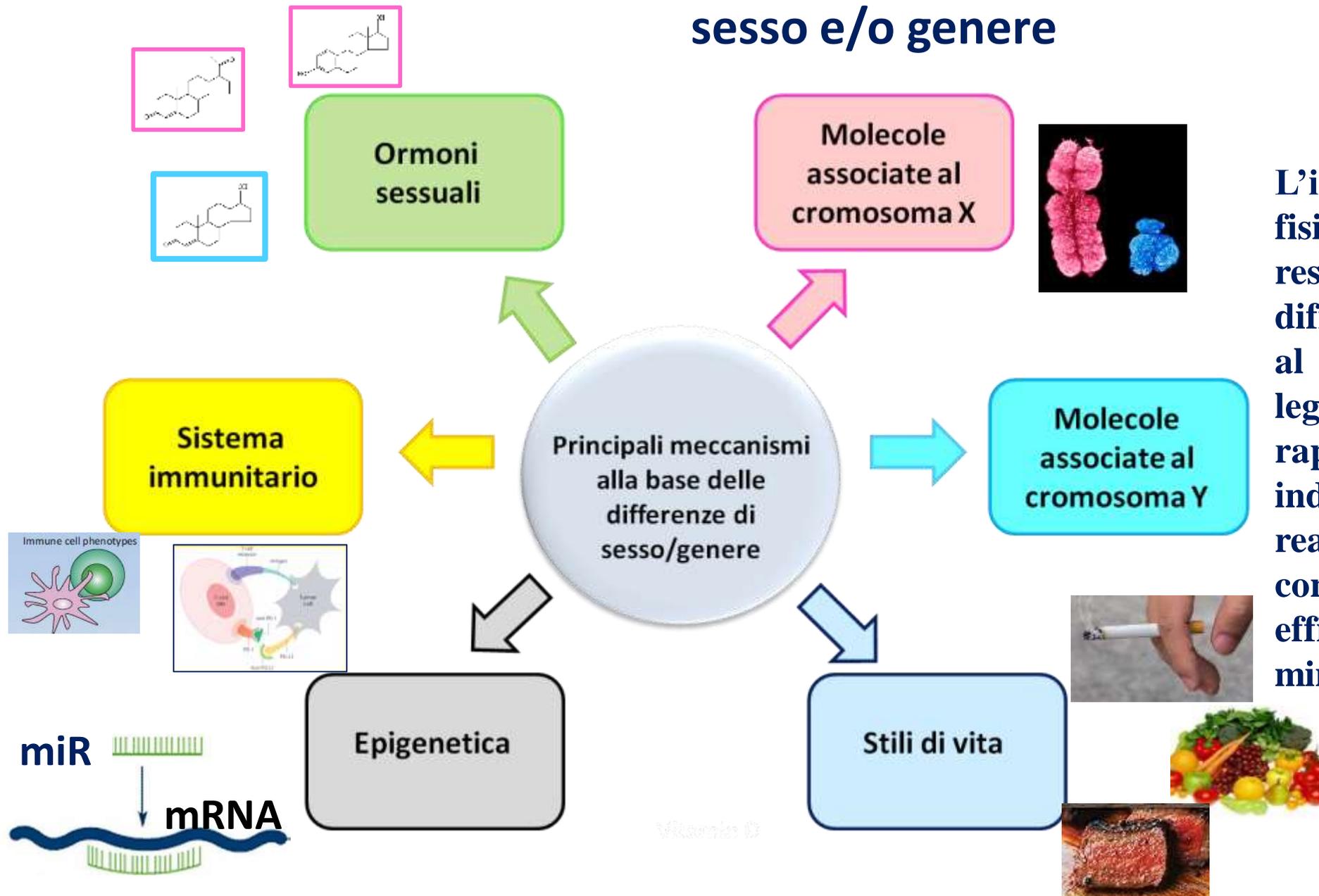
**Sintomi utilizzati come indicatori
possono non essere
appropriati per l'uomo**

**La DEPRESSIONE NELL'UOMO è
SOTTODIAGNOSTICATA**

UOMINI DONNE



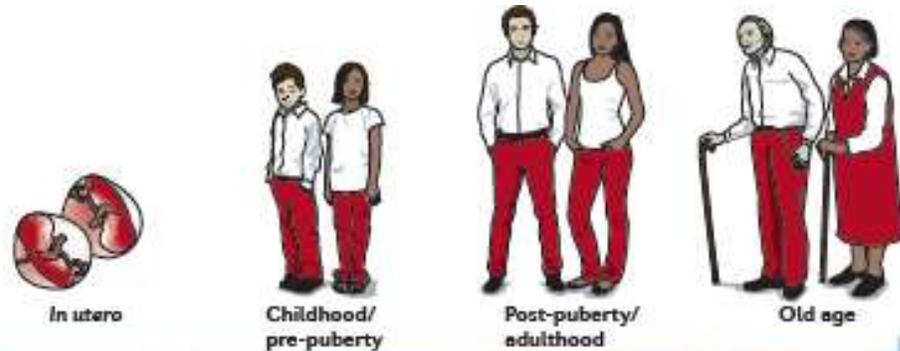
Possibili meccanismi alla base di differenze di sesso e/o genere



L'individuazione delle basi fisiopatologiche responsabili delle differenze biologiche legate al sesso e socio-culturali legate al genere, rappresenta un passo indispensabile verso un reale progresso che coniughi una maggiore efficacia terapeutica a minori effetti tossici.

Sex differences in immune responses

Sabra L. Klein¹ and Katie L. Flanagan²



Autoimmune diseases	Infectious diseases	Non-reproductive cancers
<ul style="list-style-type: none"> • Graves disease • Hashimoto thyroiditis • Multiple sclerosis • Rheumatoid arthritis • Systemic lupus erythematosus • Type 1 diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV • Influenza • Toxoplasmosis • Legionella • Malaria • Zika 	<ul style="list-style-type: none"> • Ebola • MERS • Hepatitis B • Tuberculosis • Leptospirosis • Campylobacter • Schistosomiasis • Amebiasis • Aspergillosis
		<ul style="list-style-type: none"> • Bladder • Bowel • Kidney • Leukaemia • Liver • Lung • Malignant melanoma • Oesophagus • Stomach

Figure 2 | Sex bias in infectious diseases, inflammatory diseases and cancers.

Le donne sono in grado di attivare risposte immunitarie, sia innate che adattative , più forti rispetto agli uomini.

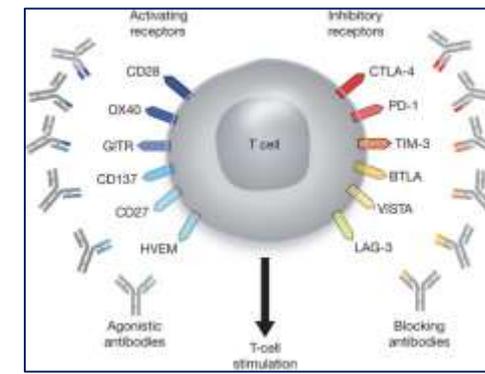
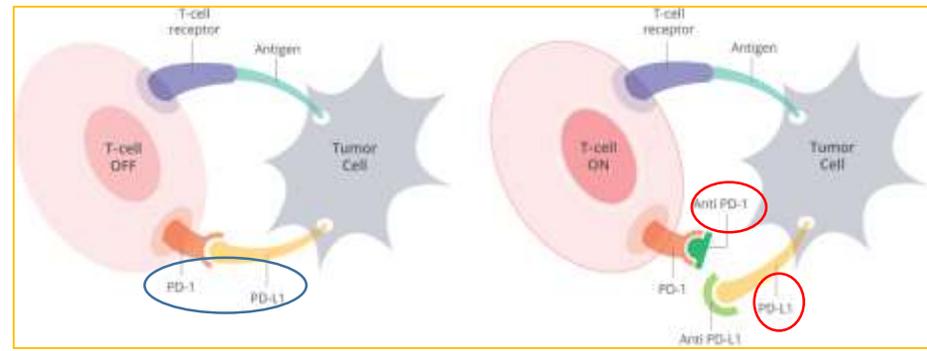
DONNA

Maggior numero e migliore attivazione di T linf CD4+
 Maggior numero di T linfociti CD8+ citotossici
 Aumentato rapporto CD4+/CD8+
 Maggior produzione di INF γ

UOMO

Maggior numero e migliore attivazione di T linf CD8+
 Maggior quantità di cellule T REG
 Minor quantità di linfociti B
 Minore risposta anticorpale

Immunoterapia



Studi recenti attraverso meta-analisi su un alto numero di pazienti trattati con farmaci inibitori di checkpoint (ICI) hanno mostrato maggiori effetti sulla sopravvivenza (OS) e sul periodo libero da malattia (PFS) negli uomini rispetto alle donne quando confrontati con i rispettivi gruppi di controllo. Il risultato non era atteso, considerata la maggiore efficacia del sistema immunitario femminile. Nuovi studi sono in corso.

I dati ottenuti indicano che le donne con melanoma a stadio avanzato hanno un minor beneficio dal trattamento combinato con ICI. Lo stato mutazionale e il livello di estrogeni sembrano validi indicatori di risposta. Come indicato da numerose meta-analisi in diversi tumori, le risposte associate al sesso a vantaggio degli uomini sembrano essere un fenomeno non limitato al melanoma.

Diversa è la situazione per la chemioterapia che, da sola o in combinazione con ICI, sembra dare risultati migliori nelle donne, in particolare nel NSCLC (Jang SR, JAMA).

IMMUNOTERAPIA e GENERE

Editorial: Differential Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors due to Age and Sex Factors

Pei Pei Chong^{1*}, Joshua B. Rubin², Maha Abdullah³, Fabio Conforti⁴, Sabra L. Klein⁵ and Wensi Lu^{6,7*}

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/17447019.2022.2081111>

Sex difference in response to non-small cell lung cancer immunotherapy: an updated meta-analysis

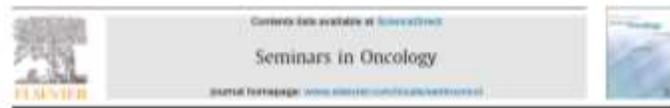
Jiali Liang, Jiase Hong, Xin Tang, Xinyi Qiu, Keying Zhu, Liyuan Zhou & Dina Guo

frontiers in Immunology

PERSPECTIVE
published: 21 March 2018
doi: 10.3389/fimm.2018.00562

Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy

Imerio Capone¹, Paolo Marchetti², Paolo Antonio Ascierto³, Walter Malorni⁴ and Lucia Gabriele^{5*}



Under-representation of women in Randomized Clinical Trials testing anticancer immunotherapy may undermine female patients care. A call to action

Laura Pala^{1,2*}, Tommaso De Pas^{3,4}, Fabio Conforti^{5,6}

¹Division of Medical Oncology of Abruzzo, Teramo and Avezzano, Ircsst Institute of Oncology, 66100, Miele, Italy; ²University of Teramo, 66100, Teramo, Italy; ³University of Campania, Naples, Italy



New Implications of Patients' Sex in Today's Lung Cancer Management

In Rastkin^{1,2}, Amersnick-Snowicka^{1,2}, Amersnick-Snowicka^{1,2,3,4}, Charlotte De Boudt⁵, Reinier Wempe⁶, Mick van der Wilt⁷, Jan E. van Meerbeek^{8,9} and Eeva-Sari Smith¹⁰

www.impactjournals.com/oncotarget/ Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 59), pp: 99336-99346

Research Paper: Immunology

The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy?

Andrea Botticelli^{1,2}, Concetta Elisa Onesti^{1,3}, Ilaria Zizzari⁴, Bruna Cerbelli⁵, Paolo Sciattella⁶, Mario Occhipinti⁷, Michela Roberto^{1,8}, Francesca Di Pietro^{1,9}, Adriana Bonifacino¹, Michele Ghidini⁷, Patrizia Vici⁸, Laura Pizzuti⁹, Chiara Napoletano¹, Lidia Strigari¹⁰, Giulia D'Amati¹¹, Federica Mazzuca^{1,12}, Marianna Nuti¹³ and Paolo Marchetti^{1,4}

Cancer Cell

Commentary Sex and cancer immunotherapy: Current understanding and challenges

Laura Pala,¹ Tommaso De Pas,² Chiara Catania,² Giuseppe Giaccone,³ Alberto Mantovani,^{4,5,6} Saverio Minucci,^{7,8} Giuseppe Viale,^{9,10} Richard D. Gelber,¹¹ and Fabio Conforti^{1,2}



Jiali Liang, Jiase Hong, Xin Tang, Xinyi Qiu, Keying Zhu, Liyuan Zhou & Dina Guo

frontiers in Immunology

PERSPECTIVE
published: 21 March 2018
doi: 10.3389/fimm.2018.00562

Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy

Imerio Capone¹, Paolo Marchetti², Paolo Antonio Ascierto³, Walter Malorni⁴ and Lucia Gabriele^{5*}



Correlation between sex and efficacy of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors)

Yingcheng Wu^{1,2}, Qianqian Ju^{1,3}, Keren Jia², Jingyan Yu², Hui Shi³, Huiqun Wu⁴ and Maorong Jiang¹

The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes

Sabra L. Klein^{1*} and Rosemary Morgan²

CLINICAL CANCER RESEARCH | TRANSLATIONAL CANCER MECHANISMS AND THERAPY

Sex-Based Dimorphism of Anticancer Immune Response and Molecular Mechanisms of Immune Evasion

Fabio Conforti¹, Laura Pala², Eleonora Pagan³, Vincenzo Bagnardi², Tommaso De Pas¹, Paola Queirolo¹, Elisabetta Pennacchioli¹, Chiara Catania³, Emilia Cocorocchio⁴, Pier Francesco Ferrucci⁵, Maristella Saponara¹, Gianmarco Orsolini⁶, Paola Zagami¹, Eleonora Nicolò¹, Filippo De Marinis³, Giampaolo Tortora^{6,7}, Emilio Brià^{8,7}, Saverio Minucci⁵, Hadine Joffe⁸, Paolo Veronesi⁹, Jennifer Wargo¹⁰, Rachel Rosenthal¹¹, Charles Swanton¹¹, Alberto Mantovani¹², Richard D. Gelber¹³, Giuseppe Viale^{14,15}, Aron Goldhirsch^{16,1}, and Giuseppe Giaccone¹⁷



Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis

Fabio Conforti, Laura Pala, Vincenzo Bagnardi, Tommaso De Pas, Marco Martinetti, Giuseppe Viale, Richard D Gelber, Aron Goldhirsch

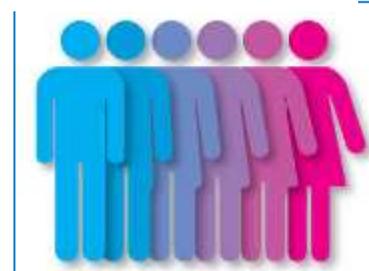


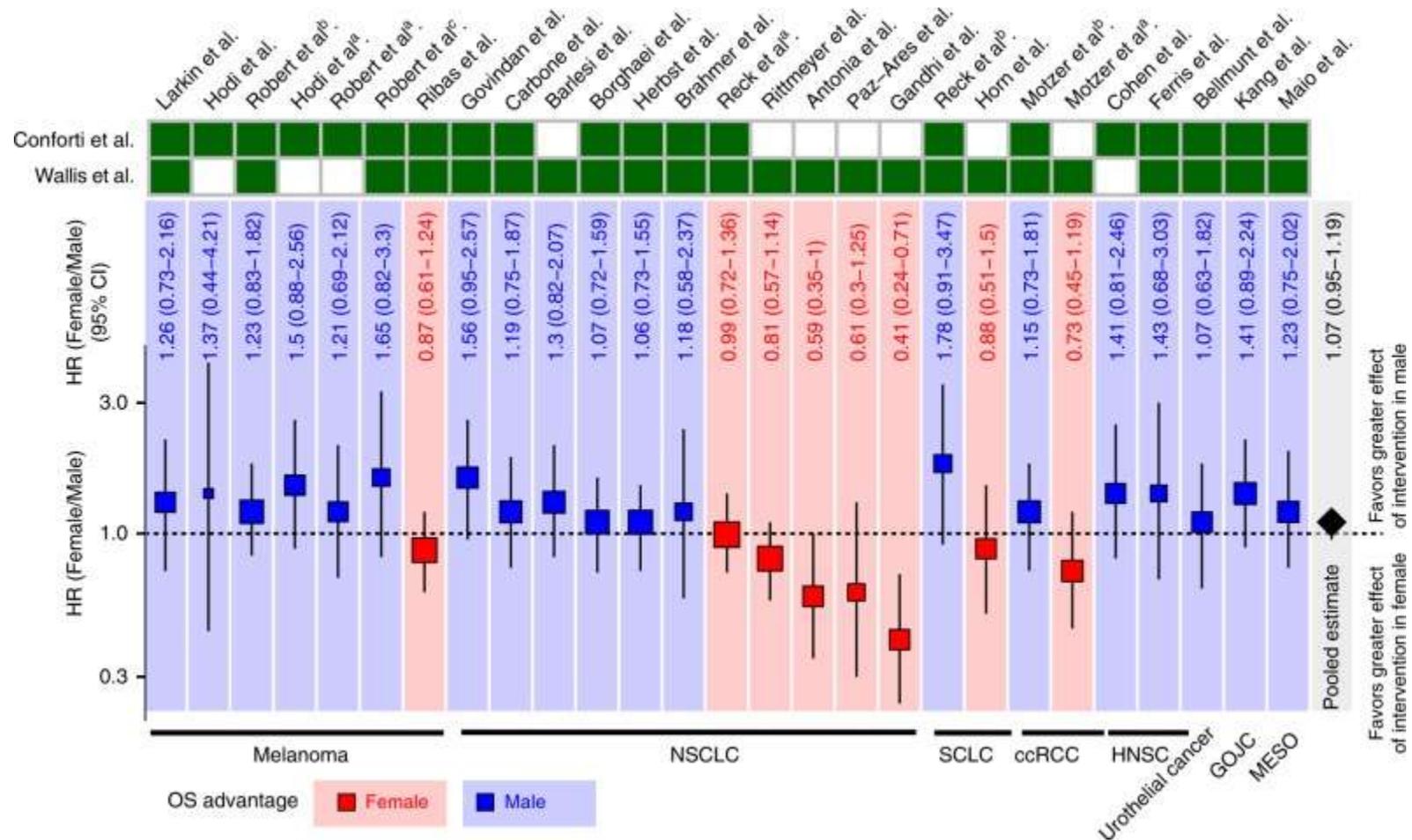
Original Investigation | Oncology Association Between Sex and Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Melanoma

Se Ryeong Jang, MPH; Nikita Nikita, MBBS, MPH; Joshua Banks, MS; Scott W. Keith, PhD; Jennifer M. Johnson, MD, PhD; Melissa Wilson, MD, PhD; Grace Lu-Yao, MPH, PhD

Androgen receptor-mediated CD8+ T cell stemness programs drive sex differences in antitumor immunity

Yang et al., 2022, Immunity 55, 1268–1283
July 12, 2022 © 2022 Elsevier Inc.





Clinical outcomes between male and female patients with ICB treatment.

ICB treatment efficacy and gender for 27 clinical trials. Background and square color indicate OS advantage of ICB treatment in female (red) or male (blue).

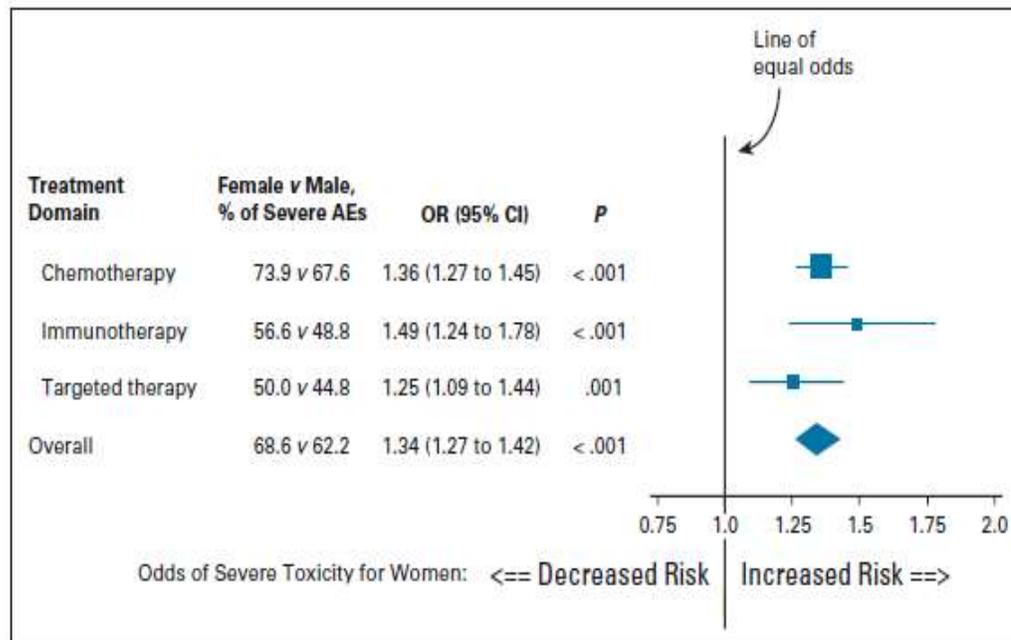
[Youqiong Ye et al. Nat Commun. 2020; 11: 1779.](https://doi.org/10.1038/s41467-020-1779-1)

Sex Differences in Risk of Severe Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy, Targeted Therapy, or Chemotherapy in Cancer Clinical Trials

Journal of Clinical Oncology*

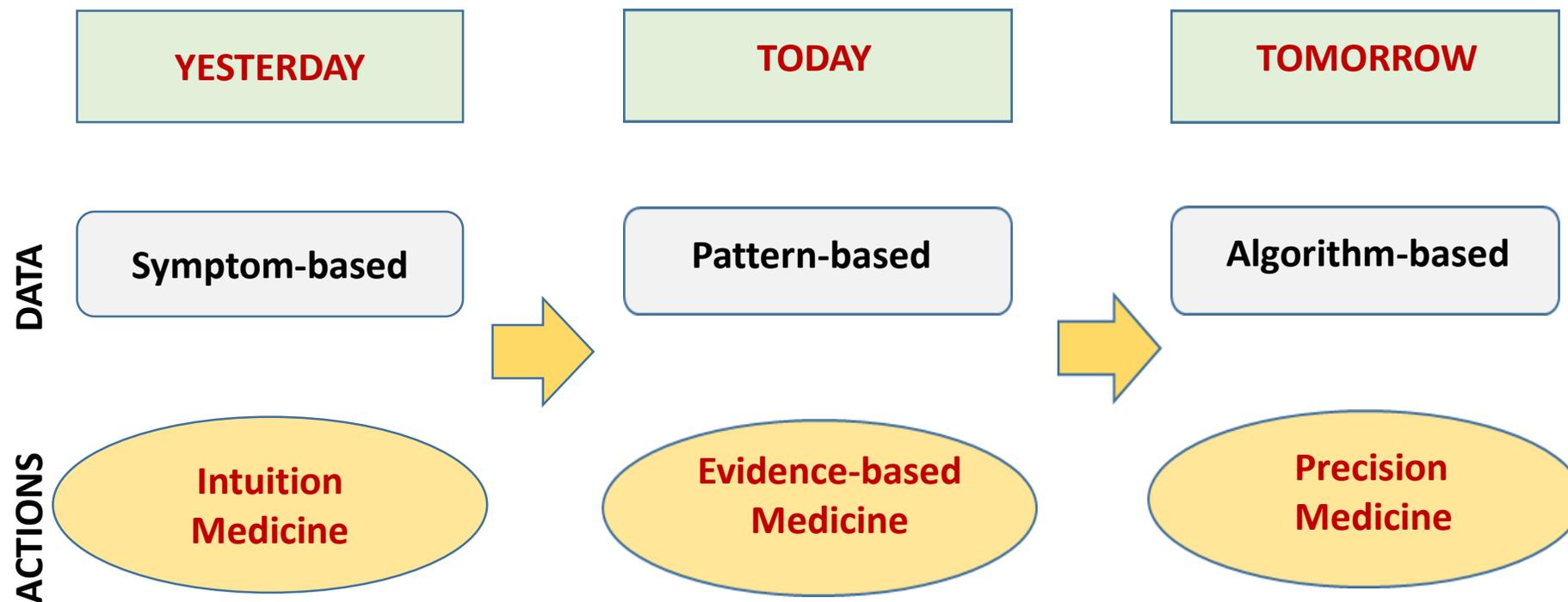
Joseph M. Unger, PhD¹; Riha Vaidya, PhD¹; Kathy S. Albain, MD²; Michael LeBlanc, PhD¹; Lori M. Minasian, MD³; Carolyn C. Gotay, PhD⁴; N. Lynn Henry, MD, PhD⁵; Michael J. Fisch, MD⁶; Shing M. Lee, PhD⁷; Charles D. Blanke, MD⁸; and Dawn L. Hershman, MD, MS⁷

Gli autori hanno esaminato stratificando in base al sesso gli eventi avversi associati a trattamenti diversi utilizzando i dati combinati di 23.296 pazienti arruolati in 202 studi clinici dal 1989 al 2019. In particolare 8,838 donne [37.9%] e 14,458 uomini [62.1%]. Chemioterapia 17.417 pazienti, Immunoterapia 2.319, Target therapy 3.560.



In totale il 64.6% ha sviluppato effetti avversi di grado ≥ 3 con un rischio aumentato del 34% nelle donne, rischio che raggiungeva il 49% in quelle sottoposte a immunoterapia. Le differenze possono derivare da un diverso metabolismo del farmaco, dalla dose, dall'aderenza alle terapie.

PRECISION MEDICINE-Paradigm Shift



Una grandissima variabilità individuale, all'interno della quale non possiamo non considerare differenze di sesso e genere, può essere associata a una stessa patologia e una sempre più precisa caratterizzazione del paziente può essere ottenuta attraverso analisi molto ampie, le cosiddette «omiche» (per es. il sequenziamento del genoma) effettuate su un grande numero di persone.

CONCLUSIONI

Alla ricerca di approcci terapeutici “su misura”, è rilevante la valutazione delle differenze di sesso e delle disparità di genere in grado di influenzare significativamente l’incidenza delle malattie, la risposta alle terapie, quantità e gravità di effetti avversi associati ai farmaci, senza trascurare le differenze genetiche esistenti tra le varie etnie, le possibili disuguaglianze associate a confessioni religiose e la tutela della salute delle persone transgender.

In Italia, l’approvazione della Legge 3/2018, la predisposizione dei Piani attuativi e l’istituzione, presso l’Istituto Superiore di Sanità, di un Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere sono alla base dell’avvio, del mantenimento nel tempo e del monitoraggio delle azioni previste dal Piano.

In linea con questo, il PNP 2020-2025 persegue l’approccio di genere come cambio di prospettiva affinché la valutazione delle variabili biologiche, ambientali e sociali, dalle quali possono dipendere le differenze dello stato di salute tra i sessi, diventi una pratica ordinaria al fine di migliorare l’appropriatezza degli interventi di prevenzione e contribuire a rafforzare la “centralità della persona”.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



10th Congress of the International Society of Gender Medicine 2022